

- For more records, click the Records link at page end.
- To change the format of selected records, select format and click **Display Selected**.
- To print/save clean copies of selected records from browser click **Print/Save Selected**.
- To have records sent as hardcopy or via email, click **Send Results**.

<input checked="" type="checkbox"/> Select All	Format
<input checked="" type="checkbox"/> Clear Selections	Display Selected Full
Print/Save Selected	Send Results

1. ☒ 13/19/1

003647234

WPI Acc No: 1983-07244K/198304

XRAM Acc No: C83-007165

XRPX Acc No: N83-013923

Collagen insert contg. active substance e.g. antibiotic - in rod form produced by rolling impregnated native collagen sheet

Patent Assignee: NACHF R GMBH (NACH-N); NACHFOLG R (NACH-I); RUHLAND NACHF GMBH DR (RUHL-N); SCHERING CORP (SCHE)

Inventor: SORG K H; STEFFAN W; STEMBERGER A

Number of Countries: 014 Number of Patents: 007

Patent Family:

Patent No	Kind	Date	Applicat No	Kind	Date	Week
DE 3124981	A	19830113				198304 B
EP 69260	A	19830112	EP 82105341	A	19820618	198304
ZA 8204517	A	19830302				198322
CA 1183776	A	19850312				198515
EP 69260	B	19850925				198539
DE 3266525	G	19851031				198545
JP 89018744	B	19890407				198918

Priority Applications (No Type Date): DE 3124981 A 19810625

Cited Patents: DE 2625289; DE 2815934; GB 1565340; GB 2058084; No-SR.Pub; US 3949073

Patent Details:

Patent No	Kind	Lan	Pg	Main IPC	Filing Notes
DE 3124981	A		7		
EP 69260	A	G			

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Designated States (Regional): AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

Abstract (Basic): DE 3124981 A

New active-substance-contg. collagen insert for introduction into bones or soft parts is in the form of a rod produced by rolling up active-substance-contg., highly pure, sheet-form native collagen. Used as a controlled-release, bioresorbable implant contg. e.g. antibiotics, sulphonamides, antiseptics or corticosteroids. The active substance is well bound to the collagen and is thus released in line with the biodegradation of the collagen, giving a sustained release effect. The collagen carrier matrix acts as a guide to infiltrating fibroblasts, and thus promotes wound healing.

The active substance is pref. an antibiotic, esp. gentamycin. The insert is produced by loading sheet-form collagen with active substance (e.g. by drying a mixt. of collagen soln. and active substance soln., or by spraying active substance soln. onto a collagen sheet), then rolling the collagen sheet to form a rod.

Abstract (Equivalent): EP 69260 B

Collagen insert contg. an active ingredient for introduction into bones or soft parts, characterised in that it is prepd. by adding to a

soln. of high-purity native collagen, wherein the collagen has a factor of nitrogen to hydroxyproline up to 3 to 5, a soln. or suspension of said active ingredient and then by drying with hot air or by freeze-drying a sheet is produced in the form of a fascia and finally it is opt. wound to form a rod.

Title Terms: COLLAGEN; INSERT; CONTAIN; ACTIVE; SUBSTANCE; ANTIBIOTIC; ROD; FORM; PRODUCE; ROLL; IMPREGNATE; NATIVE; COLLAGEN; SHEET

Index Terms/Additional Words: GENTAMYCIN

Derwent Class: B04; B07; P34

International Patent Class (Additional): A61K-009/00; A61K-031/71;

A61K-037/12; A61K-047/00; A61L-015/00; A61L-017/00; A61L-027/00

File Segment: CPI; EngPI

Manual Codes (CPI/A-N): B04-B04A; B11-C04A; B12-M10

Chemical Fragment Codes (M1):

01 M423 M431 M782 M903 R046 R052 V752

Chemical Fragment Codes (M2):

02 F012 F013 F014 F015 F016 F017 F019 F123 F199 G037 G563 H1 H101 H102
H122 H162 H181 H4 H403 H422 H461 H5 H522 H8 K0 L8 L811 L814 L817
L818 L821 L834 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M273 M281 M282
M311 M312 M321 M331 M340 M342 M373 M391 M413 M431 M510 M522 M530
M541 M782 M903 P220 R046 R052 V0 V071

Chemical Fragment Codes (M6):

03 M903 R046 R052 R111 R220

Derwent WPI (Dialog® File 351): (c) 2001 Derwent Info Ltd. All rights reserved.

✓ Select All

✗ Clear Selections

Print/Save Selected

Send Results

Display Selected

Format

Full

© 2001 The Dialog Corporation plc

①9 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

①2 Offenlegungsschrift
①1 DE 3124981 A1

②1 Aktenzeichen:
②2 Anmeldetag:
②3 Offenlegungstag:

P 31 24 981.7 41
25. 6. 81
13. 1. 83

②1 Int. Cl. 3:
A 61 K 9/00
A 61 L 15/00
A 61 K 9/70
A 61 K 31/71
A 61 K 37/12
A 61 K 31/57
A 61 L 15/03

⑦1 Anmelder:
Dr. Ruhland Nachfolger GmbH, 8425 Neustadt, DE

⑦2 Erfinder:
Steljan, Wolfgang, 8425 Neustadt, DE; Stemberger, Axel,
Dr. rer. nat., 8014 Neubiberg, DE; Sorg, Karl Heinz, Dr. vet.,
8425 Neustadt, DE

DE 3124981 A1

*geprüfte Substanz für Kollagen in Wasser
im Antikollagen*

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

⑤4 Wirkstoffhaltige Kollageneinlage zum Einführen in Knochen oder Weichteile und Verfahren zu deren Herstellung

Wirkstoffhaltige Kollageneinlage zum Einführen in Knochen
oder Weichteile, wobei die Einlage in Stabform ausgebildet ist,
und Verfahren zu deren Herstellung. (31 24 981)

DE 3124981 A1

o/fi

35 183

Dr. RUHLAND NACHFOLGER GmbH
8425 Neustadt/Donau

Wirkstoffhaltige Kollageneinlage zum Einführen in
Knochen oder Weichteile und Verfahren zu deren
Herstellung

P a t e n t a n s p r ü c h e :

1. Wirkstoffhaltige Kollageneinlage zum Einführen in Knochen oder Weichteile, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß die Einlage in Stabform ausgebildet ist und die Stabform durch Aufwickeln von wirkstoffbeladenem, hochreinem, nativen Kollagen in Blattform gebildet wurde.
2. Wirkstoffhaltige Kollageneinlage gemäß Anspruch 1, d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , daß der Wirkstoff ein Antibiotikum, vorzugsweise Gentamycin ist.
3. Verfahren zur Herstellung einer wirkstoffhaltigen Kollageneinlage gemäß Anspruch 1, d a d u r c h g e - k e n n z e i c h n e t , daß man Kollagen in Blattform mit einem Wirkstoff belädt und das blattförmige Kollagen dann zu einem Stab aufwickelt.

HOFFMANN · EITLÉ & PARTNER
PATENTANWÄLTE

3124981

DR. ING. E. HOFFMANN (1930-1976) · DIPL.-ING. W. EITLÉ · DR. RER. NAT. K. HOFFMANN · DIPL.-ING. W. LEHN
DIPL.-ING. K. FOCHSLE · DR. RER. NAT. B. HANSEN
ARABELLASTRASSE 4 · D-8000 MÜNCHEN 81 · TELEFON (089) 911087 · TELEX 05-29619 (PATHE)

- 2 -

o/fi

Dr. RUHLAND NACHFOLGER GmbH
8425 Neustadt/Donau

Wirkstoffhaltige Kollageneinlage zum Einführen in
Knochen oder Weichteile und Verfahren zu deren
Herstellung

Die Erfindung betrifft eine, im Körper resorbierbare, wirkstoffhaltige Einlage zum Einführen in Knochen oder Weichteile. Sie betrifft insbesondere ein stabförmiges, mit einem Wirkstoff beladenes Kollagenmaterial, das nach Einbringen in Knochen oder Gewebe dort den Wirkstoff freigibt.

Es ist bekannt, Kollagen als im Körper bioresorbierbares Material zum Ausfüllen von Knochen- oder Gewebsdefekten zu verwenden. Dabei ist auch bekannt, das Kollagen mit Wirkstoffen zu versehen, die aus dem Implantat mehr oder weniger schnell an die Umgebung abgegeben werden. Solche Wirkstoffe sind beispielsweise Antibiotika.

Aus der DE-PS 12 93 396 ist die Verwendung von Polyhydroxyessigsäureester zur Herstellung von antibiotikahaltigen resorbierbaren chirurgischen Materialien, z.B. Röhren, bekannt. In der DE-OS 20 51 850 wird eine Kombination aus einem Wirkstoff mit einem Polylaktid oder einem Copolymeren aus Laktid- und Glykolideinheiten beschrieben.

Die vorerwähnten Materialien sind synthetische Polymere oder Copolymere, die im Körper abgebaut werden. Solche Polymere und Copolymere haben zunehmend an Bedeutung gewonnen, weil sie als vollsynthetische Produkte sehr gut reproduzierbar und mit hohem Reinheitsgrad hergestellt werden können. Materialien aus dem vorerwähnten Polymeren und Copolymeren finden auch als synthetische resorbierbare Nahtmaterialien Verwendung.

Kollagen ist ein seit vielen Jahren bekanntes resorbierbares Material und findet Verwendung zum Ausfüllen von Körperhöhlungen, zum Abdecken von Wunden oder auch zum Blutstillen, insbesondere bei und nach chirurgischen Eingriffen. Dabei bestand immer eine gewisse Problematik hinsichtlich des Reinheitsgrades von Kollagen, denn Kollagen ist ein aus Naturprodukten gewonnener Stoff, dessen Reinherstellung schwierig ist. Es gelingt jedoch, Kollagen mit hohem Reinheitsgrad herzustellen, so daß Komplikationen bei der Verwendung von Kollagen für chirurgische Zwecke vermieden werden können.

Aus der DE-OS 28 43 963 sind im Körper resorbierbare geformte Massen auf Basis von Kollagen bekannt. Diese Massen enthalten neben denaturiertem Kollagen ein bioresorbierbares Bindemittel, sowie gegebenenfalls zusätzlich einen Wirkstoff. Als bioresorbierbare Bindemittel kommen insbesondere die vorher erwähnten Polymere und Copolymere der Glykolsäure oder aus Lactid und Glykolid in Frage.

Aufgabe der Erfindung ist es, eine mit einem Wirkstoff beladene bioresorbierbare Einlage zum Einführen in Gewebe, insbesondere Knochen zur Verfügung zu stellen.

Zur Lösung dieser Aufgabe dient das erfindungsgemäße stabförmige Produkt aus hochreinem, nativen Kollagen, das mit einem Wirkstoff beladen ist.

Das stabförmige Kollagenprodukt hat ungefähr die Dicke eines Bleistiftes. Es wird zweckmäßigerweise hergestellt, indem man einer Kollagenlösung die Wirkstofflösung zugeibt und nach Trocknung, z.B. mit Warmluft oder durch Gefriertrocknung, Kollagen zunächst in Blattform als sogenannte Faszies herstellt. Es kann auch der umgekehrte Weg, je nach der Stabilität des Wirkstoffes, vorgenommen werden, wobei man zunächst die Kollagenfaszie herstellt und dann mit dem Wirkstoff belädt. Dies kann z.B. erfolgen, indem man einen Wirkstoff, z.B. ein Antibiotikum in Salzform, als wäßrige Lösung herstellt und auf das Kollagenblatt aufsprüht und dort trocknen läßt. Ebenso ist es möglich, das Antibiotikum oder eine andere pharmakologisch wirksame Verbindung durch Bestreichen, Aufwalzen, durch Tauchen, durch Bestreuen mit einem Wirkstoff in Pulverform oder in ähnlicher Weise zu beladen. Das so mit dem Wirkstoff versehene blattförmige Kollagen wird dann zu einem stabförmigen Produkt von Bleistiftstärke aufgewickelt. In dieser Form kann es je nach Dosierung auf beliebige Längen geschnitten und steril bis zur Endanwendung verpackt werden.

Ein besonders geeigneter Wirkstoff in Kombination mit Kollagen ist Gentamycin. Gentamycin, das in Salzform, z.B. als Sulfat, wasserlöslich ist, kann in einem weiten Bereich von etwa 1 bis etwa 100 mg/cm^2 Faszie eingearbeitet

oder aufgesprüht werden. Das Gentamycin-haltige Kollagenblatt (Kollagenfaszie) wird dann gerollt und getrocknet und behält danach die Stabform bei.

Anstelle oder neben Antibiotika können andere Wirkstoffe, z.B. Sulfonamide, Antiseptika oder gegebenenfalls auch Kortikosteroide eingebracht werden.

Ein besonderer Vorteil bei dem erfindungsgemäßen, mit einem Wirkstoff beladenen stabförmigen Kollagen besteht darin, daß der Wirkstoff sehr gut an dem Kollagen haftet und gegebenenfalls sogar an diesen gebunden wird. In dem Maße wie das Kollagen im Laufe der Zeit abgebaut wird, findet dann die Freigabe des Wirkstoffes statt, so daß eine Retard-Wirkung vorliegt. Ein weiterer Vorteil ist darin zu sehen, daß die Trägermatrix Kollagen als Leitschiene für einsprossende Fibroblasten dient und so in bekannter Weise die Wundheilung fördert.

BEISPIEL

Das nachfolgend verwendete hochreine, native Kollagen wird wie folgt hergestellt:

Von allen Pigmentschichten und Muskelresten befreite frische Rindersehnen wurden homogenisiert und eine Menge, die 100 g Trockengewicht entspricht, in 3 l 0,05 M Zitratpuffer (pH 3,7) 24 Stunden lang extrahiert und anschließend gegen 1 % Essigsäure 12 Stunden lang dialysiert. Das in 3 l 1 %-iger Essigsäure suspendierte Gewebe wurde 48 Stunden bei 15°C unter ständigem Rühren mit Pepsin im Verhältnis Kollagen zu Pepsin gleich 50 : 1 inkubiert.

Der Ansatz wurde mit 1 %-iger Essigsäure auf 5 l verdünnt und durch Zentrifugation von den ungelösten Sehnenfragmenten befreit.

Die viskose Kollagenlösung wird gegen alkalisiertes Leitungswasser (pH 8,0) dialysiert und dann scharf zentrifugiert. Der Rückstand wird erneut in 5 l 1 %-ige Essigsäure gelöst und dialysiert. Dieser Vorgang wird wiederholt, bis der Faktor Stickstoff: Hydroxyprolin 3 ist. Nach dem letzten Dialysieren wird mittels 0,05 % Essigsäure eine 1,5 %-ige Kollagenlösung hergestellt.

Herstellung der wirkstoffhaltigen Kollageneinlage =====

10 ml der wie vorstehend erhaltenen 1,5 %-igen Kollagenlösung wurden in eine Schale von 10 x 10 cm gegeben. Dazu wurden 100 mg Gentamycin gegeben. In der Schale wurde dann die Gefriertrocknung der Lösung vorgenommen, wobei man einen Schwamm, der die Umrisse der Schale hatte, erhielt. Dieser Schwamm wurde dann zur Faszie verpreßt und zu einem stabförmigen Produkt von Bleistift-dicke aufgewickelt.

Die so erhaltene Gentamycin enthaltende Kollageneinlage wird steril verpackt und mit Ethylenoxid in an sich bekannter Weise sterilisiert.

Anwendung =====

Wird die vorher beschriebene, 100 mg Gentamycin enthaltende Kollageneinlage in die Tibia eingeführt, so wird sie dort innerhalb von 3 Wochen vollständig resorbiert. Während dieser Zeit wird Gentamycin freigegeben.